

Aus der Psychiatrischen und Nervenlinik
der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg
(Professor Dr. F. W. Bronisch)

DIE EEG-VERÄNDERUNGEN UNTER LITHIUM-BEHANDLUNG

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Karl-Heinz Starostzik
aus Groß-Strehlitz

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548420_0020

Aus der Psychiatrischen und Nervenlinik
der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg

(Professor Dr. F. W. Bronisch)

DIE EEG-VERÄNDERUNGEN UNTER LITHIUM-BEHANDLUNG

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Karl-Heinz Starostzik
aus Groß-Strehlitz

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. F.W. Bronisch

Korreferent: Prof. Dr. H.H. Wieck

Tag der mündlichen Prüfung: 02. März 1977

I.

Die arzneiliche Anwendung von Lithiumsalz in früheren Jahrzehnten, z.B. zur Behandlung der Gicht oder als Diät-salz bei Herzinsuffizienz (14), blieb bedeutungslos. Die Wiederentdeckung des Lithiums für eine völlig neuartige Indikation, nämlich zur Behandlung manischer Erkrankungen verdanken wir Cade 1949 (8). Doch vermochte sich die Lithium-Therapie manischer Zustände gegenüber der neuroleptischen Behandlung, die 1953 aufkam, nicht durchzusetzen. Die Wirkung der Neuroleptika und Antidepressiva war ein-drucksvoller, die Toxizität wesentlich geringer. Erst die Feststellung einer prophylaktischen Wirksamkeit von Lithium-salz gegen manische und depressive Phasen bei affektiven Psychosen, welche von den skandinavischen Untersuchern Hartigan, Schou und Baastrup (2, 3, 27) erbracht wurde, hat das Interesse an der Lithiumtherapie neu belebt. Nach langer Diskussion über die Methodik prophylaktischer Ex-perimente, Zuverlässigkeit der Ergebnisse und die Richtig-keit der hieraus abgeleiteten Schlußfolgerung, konnte auf-grund von Doppelblindstudien und offenen Beobachtungen der Beweis für die prophylaktische Wirksamkeit des Lithium er-bracht werden. Neuerdings gewinnt die seit längerem ver-mutete und inzwischen bewiesene thyreostatische Wirkung der Substanz klinische Bedeutung (29, 61).

Obwohl in den letzten Jahren sehr viele Forschungsarbeiten über Biochemie, Pharmakologie und Klinik der Lithium-Thera-pie veröffentlicht wurden, sind bisher nur relativ wenige Publikationen über die Lithiumwirkung auf das EEG erschienen. Analog zu den vielfältigen Veränderungen des EEG unter neuro-leptischer und antidepressiver Therapie (6, 17, 51) war zu erwarten, daß auch Lithium als wirkungsvolles Psychopharmakon EEG-Veränderungen hervorruft. Erstmals berichtet Corcoran (14) im Verlauf einer Lithiumintoxikation über eine schwere generalisierte Dysrhythmie bei einer Frequenz von 4 - 6/Sek mit gleichzeitiger Amplitudenerhöhung im EEG. Später mehrten sich kasuistische Beobachtungen, meist von Intoxikations-fällen, bei denen EEG-Veränderungen beschrieben werden. Es

handelte sich um Verlangsamung der Grundaktivität, häufigeres Vorkommen von Wellen des Theta-Frequenzbereiches (4 - 7/Sek) bei gleichzeitiger Vergrößerung der Amplituden. Sporadisch wurden auch Paroxysmen bilateral synchroner langsamer Wellen und Krampfpotentiale beobachtet (15, 30, 36, 45, 62).

Neben Passouant (45) waren Andreani et al. (1) die ersten, die eine systematische Untersuchung der elektroencephalographischen Aspekte der Lithiumwirkung durchführten. Sie betonten die Tendenz zur Synchronisierung des EEG unter Lithium-Therapie, besonders bei Patienten, die vor der Behandlung desynchronisierte Kurven aufwiesen. Einige ihrer dargestellten EEG zeigen außerdem paroxysmale, bilateral synchrone Gruppen langsamer Frequenzen. Die Frage einer eventuellen Abhängigkeit der EEG-Veränderungen von der Lithiumdosis und der klinischen Symptomatik wurde nicht aufgegriffen.

1966 befaßten sich mit diesem Thema Mayfield und Brown (39). Anhand von zweimal wöchentlich abgeleiteten EEG nach jeweiliger vorheriger Lithiumkonzentrationsbestimmung im Serum bei 9 Patienten konnten sie eine Zunahme der EEG-Veränderung mit ansteigender Serumkonzentration beobachten. Die ersten EEG-Veränderungen traten bereits bei 0,76 mval/l Serum auf und verstärkten sich oberhalb von 1,98 mval/l Serum. Alle 9 Patienten boten elektroencephalographische Veränderungen, die abhängig von der ansteigenden Serumkonzentration waren. Anfangs wurde eine Verlangsamung des Grundrhythmus und eine Amplitudenzunahme beobachtet, danach folgte bei weiterer Amplitudenzunahme eine Desorganisation des Grundrhythmus bis zum vermehrten Auftreten von Theta- und Delta-Wellen unter gleichzeitiger Zunahme auch der Beta-Wellen. Bei 3 Patienten zeigten sich bilateral synchrone, monomorphe und paroxysmal auftretende Delta-Wellen. Bei einem Patienten verstärkte sich unter der Behandlung ein bereits zuvor nachgewiesener posttraumatischer Krampfherd. Im Schlaf-EEG,

das bei 4 Patienten abgeleitet worden ist, zeigten sich vorwiegend Amplitudenerhöhungen, die Reaktion auf Fotostimulation wurde durch Lithium nicht verändert, dagegen wurde eine verstärkte Reaktion auf Hyperventilation im EEG - besonders eine Akzentuierung der Delta-Parenthymien beobachtet. Alle EEG-Veränderungen bildeten sich nach Beendigung der Behandlung zurück, obwohl die Rückbildung sich langsamer vollzog als der Abfall der Serumkonzentration. Im Gegenteil zu Adreani, der seine Befunde als Ausdruck einer zentralen Wirkung des Lithiums, vor allem im Bereich der thalamischen Retikulärsubstanz, deutete, steht für Mayfield als einzig annehmbare Erklärung eine Störung des zentralen Ionenaustauschmechanismus fest. Auch Gartside (22) teilt die Ansicht von Mayfield. Er konnte seine Hypothese, die er aufgrund der vorherigen Untersuchung von Schwartz und Shagass (55) aufbaute, nämlich, daß bei Lithiumbehandlung eine Verlängerung der kortikalen Erholungszeit, wie man sie bei psychotisch Depressiven antreffe, eintreten müsse, voll bestätigt finden.

Die bei Gesunden zu beobachtende Amplitudenzunahme der kortikalen Antwort auf den zweiten Reiz, wenn das Intervall zwischen ersten und zweitem Reiz 20 - 25 Millisekunden beträgt, verschwand unter Lithium-Therapie ebenso wie bei endogen depressiven Patienten und normalisierte sich wieder nach Absetzen von Lithium.

Brebbia et al. (7) untersuchten den Einfluß von Lithium auf den REM- und Non-REM-Schlaf. Es konnten keine Veränderungen nachgewiesen werden, was die Beobachtungen von Mayfield und Brown bestätigen würde. Leider lagen die Serumkonzentrationen zwischen 0,33 und 0,49 mval/l Serum, d.h. unterhalb des therapeutischen Bereiches.

Platmann und Fieve (47) publizierten 1969 ihre Ergebnisse einer zweijährigen doppelblind durchgeführten Studie an 45 Patienten mit manischen und/oder depressiven Phasen unter dem Aspekt eventueller EEG-Veränderungen und der Abhängig-

keit dieser von der psychopathologischen Symptomatik und vom Lithium-Serumspiegel. Der Einfluß des psychischen Zustandes (freies Intervall, manische oder depressive Phase) wurde sowohl bei Patienten der Placebogruppe wie auch bei der mit Imipramin, Chlorpromazin oder Lithiumkarbonat behandelten untersucht. Ein systematischer Einfluß auf das EEG der einzelnen Phasen konnte nicht nachgewiesen werden. Unter Lithiumbehandlung zeigten mehr als die Hälfte, nämlich 15 von 28 Patienten, EEG-Veränderungen. Eine Frequenzverlangsamung (3 - 7/Sek) besonders deutlich unter Hyperventilation, wird beschrieben. Eine Lithiumserumkonzentration von 1,0 mval/l wurde nicht überschritten. Hinsichtlich des Alters, Geschlechts, der Serumkonzentration, der Dauer der Lithium-Therapie und des klinischen Bildes bestand kein Unterschied zwischen den Patienten mit und denen ohne EEG-Veränderungen. Die Untersuchungsergebnisse stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen von Mayfield und Brown (39), insbesondere im Hinblick auf Häufigkeit, Korrelation zwischen EEG-Veränderungen und Lithium-Serumkonzentration. Diese Diskrepanz beider Untersuchungen könnte durch die wesentlich niedrigere Lithiumdosierung bedingt sein (39), aber auch das Vorliegen einer individuellen Disposition muß diskutiert werden, so daß das Auftreten von Komplikationen während der Lithium-Therapie, sowie auch der EEG-Veränderungen, weniger von der Plasmakonzentration des Lithiums, sondern mehr von der individuellen Disposition des jeweiligen Patienten abhängen kann.

Nach Johnson (31, 32) ist das Ausmaß der EEG-Abnormitäten nicht nur vom Lithium-Plamaspiegel abhängig, sondern die EEG-Veränderungen gehen während der Lithiumtherapie parallel zur Neurotoxizität des Medikamentes beim jeweiligen Patienten einher. Bei einmaliger Applikation von 750 mg Lithiumkarbonat waren im EEG keine Veränderungen nachweisbar. Erst bei einer Langzeittherapie mit täglichen Dosen von 1,0 - 2,5 g traten bei 70 % der Patienten EEG-Veränderungen auf. Es handelte sich wiederum um Verlangsamung der Grundfrequenz, Amplitudenzunahme, verminderte Alpha-Reagibilität, manchmal mit paroxysmalen

Störungen wie auch Betonung fokaler Abnormitäten. Stets war die EEG-Veränderung begleitet von toxischen Erscheinungen von Seiten des Zentralnervensystems. Die Serumkonzentration schwankte bei EEG-Veränderungen zwischen 0,85 und 2,8 mval/l. Die übrigen Patienten ohne therapiebedingte toxische EEG-Phänomene hatten Serumkonzentrationen zwischen 1,12 und 1,73 mval/l. Weder konsistente Elektrolytveränderungen im Serum noch ein Zusammenhang zwischen EEG-Alteration und Änderungen des psychischen Verhaltens wurden beobachtet.

Nach Henninger (32) hängt die Intensität der EEG-Veränderung direkt von der Lithiumserumkonzentration ab. Bei 18 Patienten untersuchte er den Einfluß von Lithium auf das Ruhe-EEG und evozierte Potentiale. Nach somatosensorischen, optischen und akustischen Reizen wurden Latenz und Differenz der Phasenamplituden gemessen. Therapeutische Lithium-Konzentrationen bewirkten:

- 1) eine Amplitudenvergrößerung und allgemeine Frequenzverlangsamung,
- 2) konsistente Amplitudenzunahmen der primär positiven Komponente somatosensorischer Reizantworten,
- 3) unterschiedliche Amplitudenzunahme der späten Komponenten bei allen kortikalen Reizantworten mit geringen Änderungen der Latenzzeichen und
- 4) Änderung der Erholungszeiten der Amplituden bei somatosensorischen und akustisch evozierten Potentialpaaren.

Die bioelektrischen Veränderungen traten 3 - 5 Tage, nachdem die Lithium-Serumkonzentration 1,0 mval/l überschritten hatte, auf und überdauerten das Behandlungsende um 2 - 4 Tage, auch noch bei Konzentrationen von nahezu 0.

Die eingehendsten und deshalb interessantesten Untersuchungen über EEG-Veränderungen unter Lithiumtherapie wurden von Helmchen und Kanowski (29) unternommen und sind gleichzeitig die Erstpublikation über dieses Thema im deutsch-

sprachigen Bereich. Aufgrund einer dreijährigen Studie bei 73 manisch-depressiven Patienten konnten die Autoren eine signifikante Zunahme der EEG-Veränderungen unter Lithiumbehandlung im Vergleich zu den nicht oder mit anderen Psychopharmaka behandelten Patienten feststellen. 84 % aller lithiumbehandelten Patienten wiesen Veränderungen auf, besonders häufig wurden linksseitige fokale Störungen, intermittierende Aktivitäten, wie Dysrhythmie und abnorme gruppierte Rhythmisierungen, sowie auch vereinzelt Krampfpotentiale (steilere Abläufe und Spike-and-wave-komplexe) beobachtet. Dabei fielen vor allem fokale Betonung und intermittierende Aktivität auf. Die intermittierende Aktivität war charakterisiert durch meist kurze Gruppen von weniger als 5 Sekunden Dauer, welche sich durch langsame Frequenz- und Amplitudenerhöhung wie auch einer gewissen topographischen Betonung deutlich von der Hintergrundaktivität abhoben. Die **abnorme** Rhythmisierung wird als eindruckvollstes Phänomen unter Lithiumbehandlung deklariert und durch die Autoren von den anderen Formen der Frequenzverlangsamung abgegrenzt. Ferner wird berichtet über recht häufige episodische Abflachungen der Grundaktivität mit intermittierender, gelegentlich basal betonter Einstreuung flacher Theta- und Delta-Wellen, die nach Bente und Rot als Ausdruck von Vigilanzschwankungen interpretiert werden. Aufgrund ihrer Ergebnisse schlossen Helmchen und Kanowski, daß, bis auf die als Ausdruck von Vigilanzstörungen aufgefaßten EEG-Phänomene und eine gelegentlich festzustellende episodische Frequenzverlangsamung der Grundaktivität von 1 - 3 Hz, die EEG-Veränderungen unter Lithium-Therapie qualitativ denen unter sonstiger antipsychotischer Therapie gleichen. Eine sichere Abhängigkeit der EEG-Veränderung vom Lithiumspiegel wurde nicht festgestellt. Der Lithiumspiegel aller Patienten lag unterhalb der toxischen Grenze.

Untersuchungen unter Lithiumbehandlung führten auch Gottschalk und Sack (25, 26) durch. Die häufigste von ihnen festgestellte Veränderung bestand in intermittierenden

Funktionsstörungen in Form meist kurzer Gruppen von Theta-Abläufen von höherer Spannung. Im Gegensatz zu Helmchen und Kanowski konnten sie eine eindeutige Seitenbetonung nicht beobachten. Nur einer der untersuchten Patienten zeigte im EEG Spitzenpotentiale ohne epileptische Symptomatik. Bei Vorliegen einer stärkeren Hyperventilationsreaktivität im Ausgangs-EEG kam es unter Lithiumbehandlung immer zu einer Verstärkung der vorher vorhandenen EEG-Veränderungen. Ein Zusammenhang zwischen Schwere der EEG-Veränderungen und der Höhe des Lithium-Spiegels im Serum fand sich nicht.

Small und andere (57, 58) befaßten sich mit der Wirkung von Lithium sowohl auf das EEG wie auf evozierte Potentiale. Ihre Untersuchung führten sie sowohl an Gesunden wie auch manisch - depressiven Patienten durch. In beiden Gruppen fanden sie eine signifikante Verlangsamung des Grundrhythmus nach Lithiumapplikation. Paroxysmale Phänomene traten häufiger bei Gesunden auf (50 %) als in der Patientengruppe (14 %). Nach akustischen Reizen war die Latenzzeit in beiden Gruppen nach Lithium-Einnahme deutlich verlängert, nach optischem Reiz kam es zu einer geringen Verkürzung der Latenzzeit unter Lithium in der Gruppe der Gesunden, andererseits fanden sich bei manisch-depressiven Patienten Amplitudenvariationen, welche bei Gesunden nicht beobachtet worden sind. Die Lithium-Serumkonzentration war in beiden Gruppen annähernd gleich und lag im therapeutischen Bereich. Eine Korrelation zwischen klinischer Symptomatik und EEG-Veränderung bestand auch nicht.

Auch Baratt und andere (5) untersuchten die Lithiumwirkung auf Hirnpotentiale an gesunden Versuchspersonen. Sie fanden eine generelle Verlangsamung in den kortikalen Ableitungen und ferner eine geringe Habituation der akustisch ausgelösten Orientierungsreaktion in der Gruppe der Lithium-behandelten gegenüber der Placebogruppe. Auch im Tierversuch (17) konnte sowohl nach einmaliger wie auch langfris-

tiger Lithium-Gabe EEG-Veränderungen beobachtet werden. Prinzipiell sind diese Veränderungen den bisher beschriebenen Veränderungen des menschlichen Ruhe-EEG sehr ähnlich.

Nach Koufen u. Consbruch (34) sind EEG-Veränderungen bei therapeutischen Lithium-Dosen mit denjenigen bei Lithium-Intoxikation vergleichbar und im einzelnen Fall, ohne Kenntnis des klinischen Zustandbildes und des Lithiumspiegels, nicht immer sicher auseinanderzuhalten. Bei jeder Lithium-Intoxikation stehen die cerebralen Symptome im Vordergrund, und stets sind EEG-Veränderungen in Gestalt von Grundrhythmusverlangsamung, abnormer Rhythmisierung und Dysrhythmie bis zur Einstreuung von Krampfpotentialen vorhanden. Aufgrund eigener systematischer EEG-Untersuchungen folgern die Autoren, daß Lithium regelmäßiger und eingreifender als geläufige Psychopharmaka die hirnelektrische Aktivität im Sinne der Verlangsamung, Dysrhythmie und abnormen Rhythmisierung beeinflußt. In Übereinstimmung mit anderen Untersuchern (31, 39) erfolgt die Rückbildung der EEG-Veränderung nicht bei Beendigung der faßbaren Lithiumausscheidung, sondern überdauert diese wesentlich.

II.

Über den Zusammenhang zwischen Lithiumbehandlung und gelegentlicher Manifestation von epileptischen Anfällen liegen nur unsichere und kontroverse Aussagen vor. Auch sind bisherige Berichte über die Verträglichkeit von Lithium bei Patienten mit cerebralen Anfallsleiden widersprechend; einige Autoren fanden in Einzelfallstudien, daß Lithium bei krampfbereiten Patienten Anfälle auslösen kann, andere Untersucher kamen zu einem gegenteiligen Ergebnis. Die Lithiumsalze wurden sogar lange Zeit hindurch bei der Behandlung von epileptischen Verstimmungszuständen oder Wesensänderungen verwandt, ohne daß hierbei eine Zunahme der Anfallsfrequenz auftrat (19). Autoren mit langjähriger klinischer Erfahrung in der Lithium-Therapie haben bei Einhalten der therapeutischen Lithium-Serumkonzentration niemals cerebrale Anfälle beobachtet, (12, 13, 26, 27, 34).

Tabelle 1

Cerebrale Krampfanfälle unter Lithium-Behandlung

Autor	Jahr	Fallzahl	Bemerkungen
Roberts	1950	1	Intoxikation
Noack	1951	2	Intoxikation
Glesinger	1954	1	Intoxikation
Schou	1968	2	Intoxikation
Gaind	1970	1	Intoxikation
Wharton	1969	2	erhöhter Serum-Lithiumspiegel
Lauter	1969	3	Hirnschaden - Imipramin
Baldessarini	1970	1	
Demers	1970	1	
Helmchen	1971	2	Lithium + Neuroleptika
Jus	1973	1	

In der Literatur wird über insgesamt 17 Fälle, bei denen im Verlauf einer Lithium-Therapie epileptische Anfälle auftraten, berichtet. Eine Übersicht ist in Tabelle 1 zusammengestellt.

Bei den ersten 5 Publikationen handelt es sich um Lithium-Intoxikationen, wobei die geringe Anzahl von 7 Fällen mit Krampferscheinungen bei bisher 50 publizierten Intoxikationsfällen bemerkenswert ist. Obwohl bei Lithium-Intoxikation die cerebralen Symptome gegenüber denen von Seiten der inneren Organe immer im Vordergrund stehen, traten nur selten epileptische Anfälle auf; es überwogen andere diffuse subkortikale und kortikale Funktionsstörungen, wie z.B. extrapyramidale Hyperkinesen, Rigor, Ataxie und Dysarthrie. In keinem der oben erwähnten Berichte wurde eine EEG-Untersuchung durchgeführt.

Bei den weiteren Publikationen lagen keine klinischen Zeichen einer Intoxikation vor; so berichtet Lauter (36) über 3 Patienten, bei denen es trotz Einhaltens der therapeutischen Lithiumbreite zu Krampfanfällen kam. Im ersten Fall lag eine leichte perinatale Hirnschädigung vor; der erste epileptische Anfall trat nach 2 Jahre dauernder Lithium-Prophylaxe auf. Im EEG zeigte sich eine Amplitudensteigerung der Alpha-Welle im Bereich der linken Temporobasalregion. Während der Hyperventilation trat neben einer generalisierten Gruppe mit spikeverdächtigen biphasischen Abläufen und nachfolgender Delta-Welle eine Alpha-Aktivierung mit Einstreuung zahlreicher Solitärsteilwellen bis 100 Mikrovolt über den linksbasalen Abgriffen, vornehmlich aber temporal auf, die noch 2 Minuten nach Beendigung dieser Provokationsmethode nachweisbar blieben. Diese Befunde legten den Verdacht für eine Temporallappenepilepsie nahe. Nach Absetzen von Lithium kam es im EEG zu einer weitgehenden Normalisierung, wenn auch noch mehrere steilwellenähnliche Potentiale in der

linken temporo-basalen Region vorhanden waren. Nach Tegretal-Behandlung wurden keine erneuten Anfälle beobachtet.

Beim zweiten Fall kam es nach 6 Monate langer Lithium-Behandlung zu typisch tonisch-klonischen Krampfanfällen. Die Serumkonzentration überschritt nie den Wert von 0,75 mval/l Lithium. Im Hirnstrombild zeigten sich nur einzelne spitze bi- und triphasische Alphaabläufe sowie steilschenklige und steilwellenverdächtige Formationen, die den Verdacht auf eine gesteigerte cerebrale Krampfbereitschaft nahelegte. Eine vorangegangene Hirnschädelverletzung wie auch frühkindliche Hirnschädigung wird als Zusatzfaktor für das Zustandekommen der Anfälle diskutiert.

Bei Fall 3 kam es unter kombinierter Imipramin-Lithium-Behandlung zu einem generalisierten Krampfanfall. Ein sofort abgeleitetes EEG zeigte ein ausgesprochen diskontinuierliches frequenz- und amplitudenlabiles Alpha- und Theta-Gemisch mit zahlreich eingestreuten spikeähnlichen Abläufen und Steilwellen wechselnder Lateralisation. Nach fortgesetzter Lithiumbehandlung wurden keine erneuten Krampfanfälle beobachtet.

Bei allen drei zitierten Patienten müssen - bei therapeutischer Lithium-Serumkonzentration - für das Auftreten der Krampfanfälle noch andere pathogene Faktoren, wie gleichzeitige Behandlung mit Imipramin, dessen krampfauslösende Wirkung ja schon lange bekannt ist, frühkindliche Hirnschädigung und vorangegangene Schädelhirnverletzung mitverantwortlich gemacht werden.

Im Krankengut von Wharton (62) kam es bei 2 seiner Patienten zu cerebralen Anfällen. Infolge von Einnahme einer doppelten Tagesdosis von Lithium bei gleichzeitiger geringer Flüssigkeitszufuhr betrug die Serumkonzentration bei dem ersten Patienten 3,5 mval/l, beim zweiten Patienten traten cerebrale Krampfanfälle während eines zahn-

ärztlichen Eingriffs auf; auch hier war die Lithium-Serumkonzentration erhöht, sie lag bei 1,5 mval/l.

Helmchen (29) beschreibt zwei Fälle von erstmaligen Auftreten großer epileptischer Anfälle unter Lithium-Therapie. Leider konnte beim ersten Patienten vor Beginn der Lithium-Behandlung wegen seiner paranoid-angsthaften Ablehnung kein Ausgangs-EEG abgeleitet werden, ferner wurde gleichzeitig ein Neuroleptikum (Dibenzodiazepin-Präparat) in hoher Dosierung (von 700 mg täglich) verabreicht. Nach Absetzen von Lithium sistierten die Anfälle, das EEG zeigte am Tage nach dem ersten großen Anfall eine leichte Allgemeinveränderung und eine mittlere basale Dysrhythmie, 10 Tage später außerdem eine mittlere paroxysmale Dysrhythmie sowie isolierte steile Abläufe, 2 Stunden nach dem zweiten großen Anfall eine mittelschwere Allgemeinveränderung, eine mittlere basale und paroxysmale Dysrhythmie sowie eine gruppierte abnorme Rhythmisierung, häufige Steilabläufe und einen Herdbefund im linken vorderen Temporalbereich. Am Tage vor dem dritten und letzten großen Anfall zeigt sich zusätzlich ein Herdbefund im rechten Temporalbereich. Erst 14 Tage nach Absetzen von Lithium-Medikation normalisierte sich das EEG weitgehend. Auch im zweiten Fall wurde gleichzeitig eine hochdosierte neuroleptische Therapie (Haloperidol und Dibenzodiazepinpräparat) betrieben, so daß in beiden Fällen eine spezifische synergistische neurotoxische Wirkung nicht ausgeschlossen werden kann. Ferner scheint im zweiten Fall die einmalige Steigerung des Lithiumspiegels auf 2,1 mval/l kurz vor dem Auftreten des Grand Mal eine gewisse Bedeutung zuzukommen. Im EEG waren vor dem cerebralen Krampfanfall basale und paroxysmale Dysrhythmien, gruppierte abnorme Rhythmisierung und isoliert oder gruppiert auftretende steile Abläufe sowie isolierte Slow spikes mit langsamer Nachschwankung und Herdzeichen wechselnder Intensität mit Schwerpunkt im linken vorderen Temporalbereich festzustellen.

Baldessarini (4) berichtet über das einmalige Auftreten eines Grand-Mal-Anfalles bei einer 42jährigen Patientin, bei welcher keine neurologische Krankheit vorlag und die Lithiumserumkonzentration 0,6 - 0,7 mval/l betrug. Zur Zeit des Krampfanfalles wurden keine anderen Medikamente eingenommen. Die Lithiumtherapie wurde bei der Patientin kontinuiert; während einer einjährigen Beobachtungsdauer kam es nicht zu erneuten Krampfanfällen.

Ein ähnlicher Fall mit typischem Grand Mal bei therapeutischer Lithiumkonzentration (0,78 mval/l) wird von Demers beschrieben (18). Im EEG, das 6 Tage nach dem Krampfanfall abgeleitet worden ist, zeigte sich nur eine generalisierte Verlangsamung der Grundaktivität. Bemerkenswert ist die Vorgeschichte der Patientin; in der Kindheit wurden Fieberkrämpfe und vor 7 Jahren eine Guillain-Barré-Krankheit diagnostiziert. Alle labortechnischen Werte lagen im Normbereich, ausgenommen ein leicht erniedrigter Calciumspiegel mit 8,3 mg%.

Jus (33) konnte auch das plötzliche Auftreten eines epileptischen Anfalles bei einem 34jährigen Patienten beobachten, der 17 Monate lang unter Lithium-Behandlung stand. Der Lithium-Serumspiegel kurz nach dem Anfall betrug 1,2 mval/l, die regelmäßig während der Behandlung durchgeführten EEG-Kontrollen zeigten einen unauffälligen Befund. Nach dem Krampfanfall trat im EEG eine schwere Allgemeinveränderung mit paroxysmalen Dysrhythmien auf, die sich nach zwei Wochen zurückbildeten.

Im Widerspruch zu den oben erwähnten Autoren, die eine erhöhte Krampfbereitschaft unter Lithium-Behandlung beobachten haben, postuliert Erwin (19) eine antikonvulsive Wirkung von Lithium. Ausgehend von den Untersuchungsergebnissen, die Glaser, Coirault und Jeanneton darlegten - nämlich, daß eine intrazelluläre Natriumretention stets einen erhöhten Reizzustand, der zur Krampfbereitschaft führen kann, hervorruft - wäre zu erwarten, daß Lithium, welches

bei hohen extrazellulären Konzentrationen einen Austritt sowohl von Natrium wie auch Kalium aus der Zelle bewirkt, ähnlich wie in den Herzmuskelzellen, die Reizleitung inhibiert. Während einer sechswöchigen Lithiumbehandlung von 17 Patienten mit eindeutigen Anfallserkrankungen kam es bei 10 Patienten zur relevanten Minderung der Anfallsaktivität. Wegen der natürlichen Fluktuation der Anfallshäufigkeit wurden nur Veränderungen von über 25 % der Ausgangssituation (im Durchschnitt pro Monat 4,4 Anfälle) gerechnet. Bei 6 Patienten war die Zahl der Anfälle auf mehr als die Hälfte reduziert. Zu keiner Änderung kam es bei 4 Patienten, und nur bei 1 Patienten nahm die Häufigkeit der Anfälle zu. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei der Analyse der Hirnstromkurven. Bei 9 Patienten zeigten die Krampfpotentiale eine Reduzierung sowohl im Betreff der Häufigkeit wie auch der Amplitude. 7 Patienten hatten keine Veränderungen und 1 Patient hatte eine Zunahme der Krampfpotentiale um 166 %. Bei einem Patienten brachte die Lithiumbehandlung einen starken Rückgang der Herdzeichen. Die Grundaktivität änderte sich nicht bei den Patienten, die vor der Lithiumbehandlung einen unauffälligen Kurvenverlauf zeigten. Wegen der Schwere der Erkrankung wurden bei allen Patienten gleichzeitig Diphenylhydantoin oder andere Antiepileptica angewandt, so daß eine synergetische Wirkung nicht auszuschließen ist.

Zu ähnlichen Ergebnissen gelangt auch Tenliè (1955); er konnte keinen Einfluß des Lithiums auf die Anfallshäufigkeit, dafür aber eine deutliche Besserung der psychopathologischen Symptomatik beobachten. Gershon (1968) berichtet über eine gute therapeutische Wirkung von Lithium bei 21 Epileptikern, sowohl trat eine Verminderung der Anfälle wie auch Besserung der psychischen Veränderung ein.

Jus und Mitarbeiter untersuchten den Einfluß von Lithium bei 18 Frauen, die wegen einer Temporallappenepilepsie in Behandlung standen. Alle Patientinnen wiesen pathologische

Veränderungen im EEG auf und waren im Betreff der Anfallshäufigkeit zufrieden mit einer antikonvulsiven Therapie eingestellt. Bei manchen Patientinnen wurden wegen erhöhter Aggressivität zusätzlich Neuroleptika angewandt. Die Untersuchung verlief zweistufig, nach einmaliger Lithium-Applikation und nach mehrtägiger Lithium-Behandlung. Nach einmaliger Lithium-Gabe (600 - 900 mg) bei einer Lithium-Serumkonzentration von 0,68 - 1,15 mval/l konnten in den Kontroll-EEG keine wesentlichen Befundveränderungen zu den Ausgangs-EEG festgestellt werden. Bei 8 Patientinnen wurde die Lithium-Therapie (600 mg/die) kontinuiert, mußte aber nach 2 Wochen abgebrochen werden, da bei 3 Patientinnen die Anfallshäufigkeit deutlich zunahm, bei 4 Patientinnen sich die Aggressivität verstärkte und bei 5 Patientinnen der EEG-Befund sich erheblich verschlechterte. Im Vergleich zum Ausgangs-EEG zeigten sich paroxysmale Dysrhythmien und eine erhebliche Zunahme der Häufigkeit von Krampfpotentialen. 2 Wochen nach Abbruch der Lithiumtherapie bildete sich die eingetretene Verschlechterung vollständig zurück. Eine Erklärung für die aufgetretene Verschlechterung konnten die Autoren nicht finden, auf die Möglichkeit von Interaktionen zwischen Lithiumkarbonat und Antikonvulsiva wird hingewiesen.

III. Eigene Untersuchungen

Angeregt durch das Auftreten eines typischen Krampfanfalles während einer stationär durchgeführten Lithium-Behandlung wurde eine Analyse der EEG-Kurven vor und während der Lithium-Behandlung durchgeführt, wobei Frequenz und Amplituden, Allgemeinveränderungen und Herdbefunde Berücksichtigung fanden. Insbesondere aber ist auf abnorme Rhythmisierungsvorgänge und Auftreten von Krampfpotentialen geachtet worden. Das untersuchte Krankengut stammt aus einem Zeitraum von 6 Jahren (1970 - 1975). Es wurden nur Patienten ausgewählt, bei denen sowohl vor wie während der Lithiumbehandlung mindestens je eine EEG-Kurve

Tabelle 2

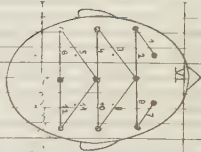
Häufigkeit der verschiedenen EEG-Veränderungen vor und
unter Lithium-Behandlung.

	vor Lithium-Behandlung	unter Lithium-Behandlung
Anzahl der Patienten	18	18
EEG-Veränderungen insgesamt	3	18
Normalbefund	15	--
Grenzbefund	3	--
Allgemeinveränderungen	-	18
Herdbefund	-	1
Anfallspotentiale	-	1
Spitzenartige Abläufe, schärfere Wellen	-	9
Dysrhythmie	-	16
Ausgeprägte Hyperventilationsaktivierung	3	9
Negativer Lidschlußeffekt	2	6
Geringe Lokalhinweise - Seitenbetonung	-	13

vorlag und der Lithium-Serumspiegel im erfordernten therapeutischen Bereich (0,8 - 1,2 mval/l) lag. Da die Lithiumbehandlung häufig im freien Intervall begonnen und als prophylaktische Dauertherapie fortgeführt wird, mußten auch ambulante Patienten untersucht werden. Unter diesen Vorbedingungen konnten aus einer großen Patienten-gruppe, die wegen einer manisch-depressiven Krankheit in Dauerbehandlung stehen, 36 EEG vor und während der Lithium-Therapie verwertet werden.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Häufigkeit der einzelnen EEG-Phänomene unter Lithium-Behandlung.

Von den vor der Behandlung abgeleiteten Hirnstromkurven waren 15 Normal- und 3 Grenzbefunde. Unter Lithium-Therapie zeigten alle EEG leichte bis mittelgradige Allgemeinver-änderungen. Stets ist eine verstärkte Ausprägung der Alpha-Aktivität zu beobachten. Eine Verlangsamung der Grundfrequenz ist stets mit einer Amplitudenzunahme gekoppelt; das Ausmaß der Verlangsamung kann 2 - 3 Hz betragen. Eine Frequenzlabilität und Desorganisation des Grundrhythmus ist bei 80 % aller Hirnstromkurven festzustellen. Im Vergleich zum Ausgangs-EEG fällt eine deutliche Zunahme des Beta-Anteils auf; besonders über den vorderen Hirnregionen finden sich oft spindelförmig angeordnete unregelmäßige Beta-Wellen. Das Auftreten von Zwischenwellen fanden wir in 3 Ausgangs-EEG und 14 Kontroll-EEG, dabei zweimal erst nach Hyperventilation. Die Zwischenwellen stellten sich einzeln - eingestreut - zum Teil vergesellschaftet mit steileren Abläufen, oder als paroxysmale Gruppen und Serien dar. Die kurzen Gruppen von Zwischenwellen zeigen meist eine höhere Spannung und Zeitdauer von weniger als 5 Sekunden und heben sich deutlich von der Hintergrundaktivität ab. Sie sind über den temporo-basalen und frontalen Hirnabschnitten lokalisiert und lassen eine mehr oder weniger ausgeprägte Lateralisierung



058610

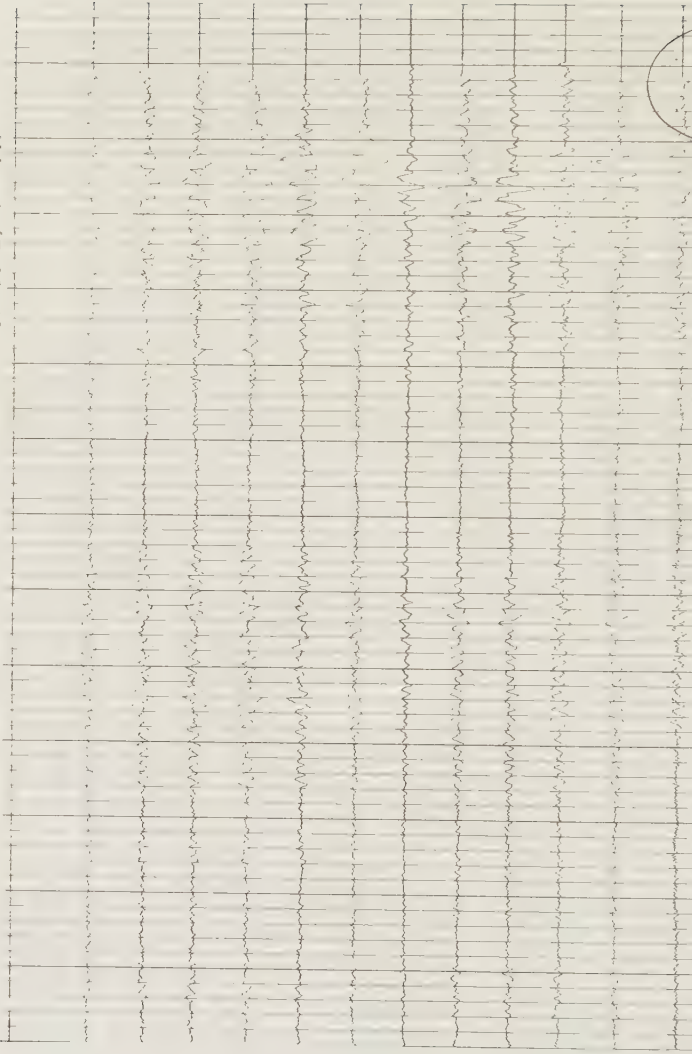


Abb. 1 (Fall 13 unter Lithium-Behandlung)

Leichte Allgemeinveränderung mit Grundrhythmusverlangsamung. Paroxysmale Dysrhythmien mit großen, z.T. steileren Zwischenwellen, insbesondere über den vorderen und mittleren Hirnbe-
reichen.

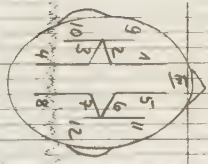


Abb. 2 (Fall 13 unter Lithium-Behandlung)
 Unter HV: Verlangsamung des Grundrhythmus, paroxysmale Gruppen
 hoher Delta-Wellen mit Betonung über den linken Hirn-
 abschnitten.

060385

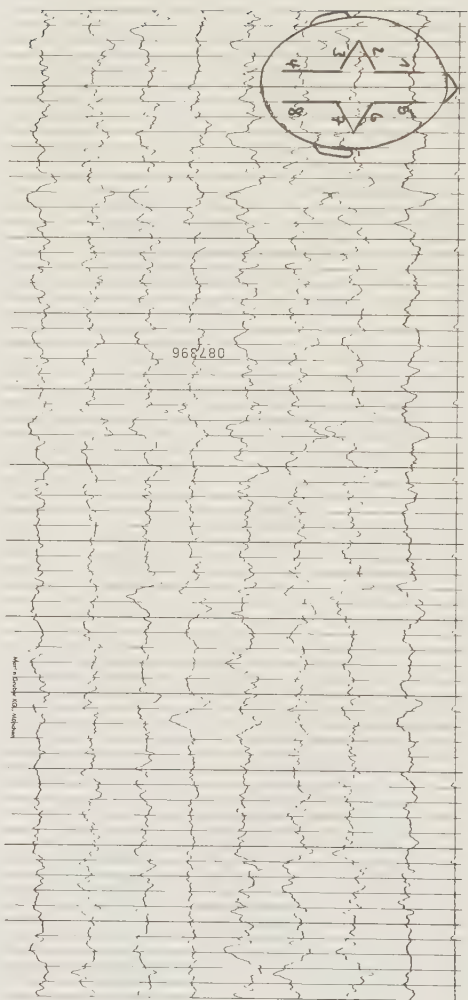


Abb. 3 (Fall 16 unter Lithium-Behandlung)
Mittelschwere Allgemeinveränderung, die streckenweise von Delta-Wellen-
gruppen unterbrochen wird.

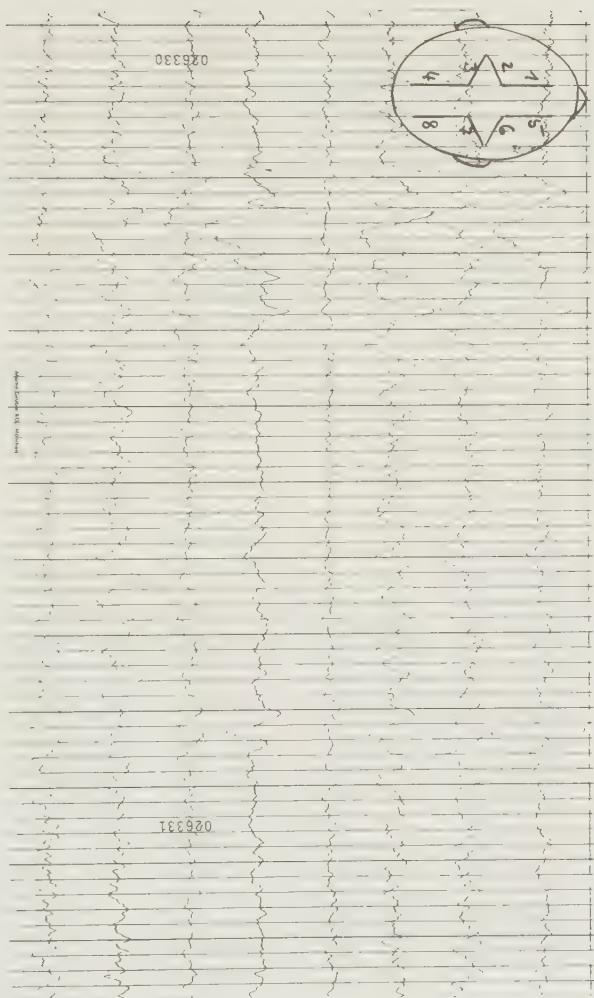


Abb. 4 (Fall 16 unter Lithium-Behandlung)
 Unter HV: Leicht bis mittelgradige Allgemeinveränderung, streckenweise
 bilateral synchrone, polymorphe Delta-Wellen sowie paroxysmale,
 generalisierte Krampfpotentiale.

nach links erkennen; nur einmal bestand eine Rechtsbetonung. Steilere Abläufe und sharp wave-Komplexe - einzeln oder in Gruppen - zeigten sich in 5 Ruhe-EEG und 4 nach Hyperventilation. Insgesamt konnte eine verstärkte Reaktion auf Hyperventilation in 4 Ausgangs-EEG und 8 Kontroll-EEG registriert werden. In einem Fall bei unauffälligem Ausgangs-EEG kam es während der Lithium-Behandlung unter Hyperventilation zum Auftreten von kurzen paroxysmalen Gruppen mit steilen Zwischenwellen und vereinzelten spike- and - wave-ähnlichen Komplexen, die auf eine fokale Störung (links occipital) hindeuteten. Klinisch war der Patient zum Zeitpunkt der Kontrollableitung völlig beschwerdefrei und bot insbesondere keinen Hinweis auf das Bestehen einer epileptischen Erkrankung.

Dagegen konnten wir bei einer Patientin (Ursula G., geb. 1955), die wegen einer manisch-depressiven Krankheit unter klinischer Lithium-Behandlung stand, das Auftreten eines generalisierten cerebralen Krampfanfalles beobachten. Die Patientin erkrankte im Herbst 1972 und wurde insgesamt 4 mal stationär in der hiesigen Klinik behandelt. Eine erneute Verschlechterung - Umtriebigkeit, gehobene Stimmungslage, Schlaflosigkeit, aggressive Gereiztheit und Ideenflucht - machte im Herbst 1975 eine erneute Klinikaufnahme erforderlich. Unter der wochenlangen Behandlung mit Leponex kam es zum Nachlassen der manischen Symptome, und Anfang Oktober unter Beibehaltung der Leponex-Medikation wurde die Patientin erneut auf eine Lithium-Behandlung eingestellt. Am 10. Tag der Lithium-Therapie bei einer Lithium-Serumkonzentration von 0,85 mval/l erlitt die Patientin einen generalisierten cerebralen Krampfanfall. Nach der tonischen Phase kam es zur typischen klonischen Entladung mit Bewußtlosigkeit, postparoxysmalem Schlaf, Benommenheit und anterograde Amnesie. Ein zwei Tage später abgeleitetes Hirnstrombild zeigte eine mittelschwere Allgemeinveränderung. Bei weiteren Kontrollen konnte außerdem eine erhöhte Anfallsbereitschaft mit spikes, sharp waves mit langsamen Nach-

schwankungen nachgewiesen werden. Ein Herdbefund lag nicht vor. Die Lithium-Therapie wurde abgebrochen, von einer antikonvulsiven Therapie nahmen wir in Anbetracht des einmaligen Anfallsereignisses Abstand. Der neurologische und internistische Befund war unauffällig. Erwähnenswert ist, daß die Patientin während der dritten klinischen Behandlung schon Lithium-Acetat in Kombination mit Haloperidol erhalten hat und keine Nebenwirkungen aufgetreten sind. Die Therapie wurde eigenwillig von der Patientin nach Entlassung aus der Klinik unterbrochen. Nachträglich berichtete uns die Mutter, daß bei der Geburt ihrer Tochter eine mehrfache Nabelschnurumschlingung mit anhaltender Cyanose und Apnoe vorgelegen hätte.

IV. Diskussion:

Unter der heute zur Intervall- und Dauertherapie bei phasischen Psychosen angewandten Lithium-Therapie werden recht eindrucksvolle EEG-Veränderungen beobachtet. Prinzipiell treten ähnliche Veränderungen auf, wie bei der Anwendung anderer Psychopharmaka, nur ist die Häufigkeit von EEG-Veränderungen unter Lithium-Therapie deutlich verstärkt. Die Häufigkeitsangabe schwankt bei verschiedenen Autoren zwischen 50 - 85 %; wir selbst konnten in allen Kontroll-EEG leichte bis mittelgradige Allgemeinveränderungen nachweisen. Die gesteigerte Häufigkeit von EEG-Veränderungen in unserem Material kann durch die langwährende Lithium-Applikation bedingt sein; alle hirnelektrischen Kontrollableitungen wurden in psychopathologisch freien Intervallen, bei einem Lithium-Serumspiegel zwischen 0,65 und 1,0 mval/l nach 6 - 8 monatiger Behandlungsdauer vorgenommen. Aus der Literatur-Übersicht geht hervor, daß schon nach dreitägiger Lithiumbehandlung erhebliche EEG-Veränderungen beobachtet werden, jedoch steigert sich die Häufigkeitsquote der EEG-Veränderungen proportionell zur Behandlungsdauer.

Alle bisher unter Psychopharmaka gefundenen hirnelektri-

schen Veränderungen weisen eine gewisse Ähnlichkeit auf, die durch Verlangsamung und Amplitudenzunahme der Grundfrequenz, Auftreten paroxysmaler Phänomene, wie z.B. paroxysmale Dysrhythmie, abnorme gruppierte Rhythmisierung und Krampfpotentiale charakterisiert ist. Verschiedene Psychopharmakagruppen lassen jedoch in der automatischen Frequenzanalyse unterschiedliche Einwirkung auf das EEG erkennen, welche sich die psychopharmakologische Forschung zur Testung und Einordnung neuer Substanzen zu den verschiedenen Psychopharmakagruppen zunutze gemacht hat. Man kann den "minor tranquilizer reaction type" mit der Abnahme von langsamen Zwischen- und Delta-Wellen sowie der schnellen Betaaktivität unter Zunahme der langsamen Beta-Wellen, den "chlorpromazine reaction type" mit Reduzierung schneller Aktivitäten und Zunahme langsamer Wellen und schließlich den "thymoleptic reaction type" mit Vermehrung sowohl der langsamen wie der schnellen Aktivitäten unterscheiden und die einzelnen Psychopharmaka im weiten Rahmen diesen Grundtypen zuordnen.

Das hervorstechende Charakteristikum der Lithium-Einwirkung aufs EEG sind intermittierend auftretende Zwischen-Wellen, oft von höherer Amplitude. Die Zwischen-Wellen bilden kurze Gruppen von weniger als 5 Sekunden Dauer und heben sich deutlich von der Hintergrundaktivität ab. Sie sind über den temporo-basalen und frontalen Hirnabschnitten vorwiegend lokalisiert und lassen eine mehr oder weniger ausgeprägte Lateralisierung nach links erkennen. Diese intermittierenden Funktionsstörungen fanden wir bei 80 % aller Kontroll-EEG. Steile Abläufe und Spike-and-wave-komplexe waren vor der Lithium-Behandlung bei keinem Patienten, im Verlauf der Lithium-Behandlung hingegen bei 9 Patienten nachweisbar. Bei 4 Patienten traten diese Veränderungen erst bei Hyperventilation auf, wobei sich in einem Fall eine linksoccipitale Fokalstörung zeigte. In der Hälfte aller unserer Fälle konnte eine deutlich verstärkte

Hyperventilationsreagibilität beobachtet werden. Bei keinem unserer Patienten fanden wir eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der EEG-Veränderungen und der Lithium-Serumkonzentration. Bei allen untersuchten Patienten kam es unter der Lithium-Therapie zu einer weitgehenden Normalisierung des psychopathologischen Verhaltens, was auf eine völlige Unabhängigkeit der EEG-Veränderungen einerseits und des Krankheitsbildes andererseits voneinander hindeuten kann.

Der Wirkungsmechanismus von Lithium wie auch die biochemischen Grundlagen der manisch-depressiven Erkrankungen sind noch nicht bekannt. Obwohl die biologischen Eigenschaften von Lithium recht gut erforscht sind, wissen wir über seine etwaige physiologische Rolle im Mineralstoffwechsel bisher nichts. Über die Wirkung von Lithium auf biologische Prozesse, wie z.B. Wasser- und Elektrolytverteilung, Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel, oxydative Phosphorylierung, die Einwirkung auf das Endokrinium wie Hormonproduktion und Hormonrezeptoren liegt eine Fülle von Beobachtungen vor. Auch die Rolle des Lithiums im Hirnmetabolismus wurde untersucht. Bindler und Mitarbeiter konnten nachweisen, daß Lithium die Freisetzung von ^{14}C markierten Katecholaminen am stimulierten Nerven blockiert. Lithium fördert am noradrenogenen Nerven den Noradrenalin-Abbau und stimuliert den Noradrenalin-Turnover sowie die intrazelluläre Desaminierung. Während Lithium-Applikation kommt es zur verminderten Ausscheidung von Normethanephren und Metanephren (Fieve und Baer). Im Tierversuch konnten Lithiumanreicherungen im Hippokampus und den Amygdalae nachgewiesen werden, mit tiefen Elektroden wurden gleichzeitig Spitzenwellen - "typische Lithium-Wellen" - sowohl im Katzenhirn (Etevenon) wie auch bei Affen (Delgado und DeFeudis) registriert. Obwohl manche Autoren eine Funktionsveränderung im Stammhirnbereich unter Lithium für möglich halten, bestehen andererseits viele Hinweise dafür, daß Lithium selbst kaum aktiv und primär den Neurometabolismus beeinflusst, sondern daß

Lithium im Wechselspiel der Elektrolyte zur Aufrechterhaltung des Membranpotentials eine dominierende Funktion übernehmen kann, die für die Reizleitung - und Übertragungsmechanismen der Nervenzelle von Bedeutung ist (Leonhard). Als Natriumsubstitut und Kaliumantagonist kann Lithium den elektrochemischen Gradienten und den osmotischen Zustand der Zellen verändern. Die Veränderung von Zusammensetzung und Verteilung der Elektrolyte und damit des Zellmilieus im molekularen Bereich zieht Änderungen der Tertiärstruktur von Proteinen der Zellmembran und der Rezeptoren von Polypeptidhormonen sowie der Enzyme nach sich und verändert den Energietransport und den zeitlichen Ablauf zellulärer Prozesse. Die Wirkung von Lithium auf die Polypeptidhormone ADH und TSH und die Neurotransmitter, wie z.B. Katecholamine, verläuft höchstwahrscheinlich über eine Hemmung der von diesen Hormonen aktivierten Adenylcyclase. Dieser Einfluß aufs Endokrinium kann ebenfalls durch Änderung des Mineralhaushaltes der Zelle erklärt werden. Gegen ein direktes Eingreifen am Metabolismus der neurogenen Transmittersubstanzen spricht die Nicht-Beeinflussbarkeit der Wirksamkeit von Drogen, wie LSD oder Weckamine durch Lithium (Singer). Offenbar liegt in der Beeinflussung der Verteilung und des Transportes der Elektrolyte auch der Schlüssel zur Erklärung der Lithium-Einwirkung auf EEG. Ein dominierender Einfluß von Lithium auf das Membranpotential, das ja die Reizleitung und die Übertragungsmechanismen der Nervenzelle reguliert, wurde schon von Mayfield und Brown (38) vermutet.

Lithium hat mit den Psychopharmaka noch eine gemeinsame Eigenschaft, nämlich das Auftreten von Nebenwirkungen. An dieser Stelle sollen nicht alle Nebenwirkungen besprochen werden, vielmehr interessiert uns das, wenn auch seltene Vorkommen, von cerebralen Anfällen. Sowohl Neuroleptika wie auch Thymoleptika können generalisierte Krampfanfälle hervorrufen. Chlorpromazin wird sogar als

Provokationsmittel in der Epilepsiediagnostik benutzt. Auch unter Lithium-Therapie wurden vereinzelt cerebrale Anfälle beobachtet und das sowohl bei Intoxikation wie auch therapeutischer Serumkonzentration. Die bisher publizierten 17 Fälle von epileptischen Anfällen wurden bei der Literaturübersicht ausführlich besprochen. Bei 7 Patienten lag eine Lithium-Intoxikation vor, bei weiteren 6 wurde eine Kombinationstherapie mit Neuroleptika durchgeführt oder es lag eine organische Hirnschädigung vor; nur viermal lassen sich zusätzliche pathogene Faktoren mit Sicherheit nicht eruieren. Auch in unserem dargestellten Fall wurde zusätzlich ein Neuroleptikum verabreicht, ferner ist ein Hirnschaden mit Sicherheit nicht auszuschließen.

Das Auftreten von neurologischen Komplikationen bei kontrollierter Lithium-Behandlung - nicht toxische Plasmakonzentration - kann nur anhand einer individuellen Disposition erklärt werden. Diese konnte durch pharmakokinetische Untersuchungen für die antidepressive Therapie nachgewiesen werden (Modestin 43). Daß die körperlichen Begleiterscheinungen nicht nur von der Art des Pharmakons abhängig sind, sondern ebenso sehr von der Disposition des Patienten zeigten die genetischen Untersuchungen von Myrionthropulus, Kalow und Angst. Hase konnte feststellen, daß bei den Patienten, bei denen mit verschiedenen Neuroleptika die neuroleptische Schwelle ermittelt wurde, die Disposition zur neuroleptischen Schwelle stets die gleiche war. Ferner beobachtete er, daß die Dosierung, mit der jeweils die neuroleptische Schwelle überschritten wird, bei gleichem Neuroleptikum infolge unterschiedlicher Disposition zur neuroleptischen Wirkung interindividuell sehr unterschiedlich ist. Es stellt sich die Frage, ob diese Aussage auch für Lithium zutrifft. Ferner ist auch denkbar, daß durch eine Kombinationstherapie die individuelle Disposition fürs einzelne Psychopharmakon sich ändern kann. Die Beantwortung dieser Fragen kann von hohem praktischem Interesse sein.

Die Berichte über die Verträglichkeit von Lithium bei

Patienten mit cerebralem Anfallsleiden sind kontrovers. Einige Autoren plädieren für einen antikonvulsiven Effekt des Lithiums, andere Untersucher dagegen unterstreichen seine epileptogene Wirkung. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um die widersprechenden Aussagen zu klären.

Aufgrund der zitierten Literatur wie auch der eigenen Beobachtung kann die Lithium-Medikation eine erhöhte Krampfbereitschaft herbeiführen und bei individueller Disposition cerebrale Anfälle auslösen. Daher muß außer der Kontrolle des Lithiumspiegels während der Lithium-Behandlung auch die individuelle Disposition jedes Patienten berücksichtigt werden. Patienten, die gröbere pathologische EEG-Befunde aufweisen, bedürfen einer sorgfältigen Überwachung. Bei organischen Hirnschäden muß stets mit einer verstärkten Neurotoxizität gerechnet werden. Bei latenter Krampfbereitschaft ist wegen der Gefahr cerebraler Anfälle eine Kombinations-therapie sowohl mit Neuroleptika wie auch Thymoleptika mit größter Vorsicht einzusetzen.

V. Zusammenfassung:

Es wurde eine Analyse der EEG-Kurven von 18 Patienten vor und während einer mindestens 6 Monate lang andauernden Lithium-Therapie durchgeführt. In allen Kontroll-EEG zeigten sich leichte bis mittelgradige Allgemeinveränderungen. Außer einer Verlangsamung und Amplitudenzunahme der Grundfrequenz wurden paroxysmale Phänomene, wie paroxysmale Dysrhythmie, abnorm gruppierte Rhythmisierung und Krampfpotentiale beobachtet. Bei 80 % aller Kontroll-EEG fanden wir intermittierende Funktionsstörungen in Form von kurz andauernden Zwischenwellengruppen, die vorwiegend über den temporo-basalen und frontalen Hirnschnitten lokalisiert waren und eine Lateralisierung nach links erkennen ließen. In der Hälfte aller unserer Fälle zeigte sich eine verstärkte Hyperventilationsreagibilität.

Die vorgefundenen Veränderungen unterscheiden sich qualitativ

nicht von den auch unter Therapie mit anderen Psychopharmaka zu beobachtenden Phänomenen.

Ferner wird über das Auftreten eines epileptischen Anfalls während einer stationär durchgeführten Lithium-Behandlung berichtet und der Häufigkeit dieser Komplikation anhand einer Literaturübersicht nachgegangen.

Neurologische Komplikationen während der Lithium-Behandlung - wie auch die elektroencephalographischen Veränderungen - sind weniger von der Lithium-Plasmakonzentration als von der individuellen Disposition des Patienten abhängig. Diese Disposition muß bei Verordnung von Lithium immer berücksichtigt werden.

VI. Anlage:

Analysen der EEG-Kurven vor und während Lithium-Behandlung.

Fall Nr. 1:

W.D., 43 J.: Mäßig ausgeprägte, insgesamt jedoch leicht unregelmäßige Hirnstromtätigkeit im Alpha-Bereich um 8 - 10 Hz und 30 - 80 mV, die beim Augenöffnen mäßig gut blockiert wird. Unter HV geringfügige Spannungsaktivierung, kein Herdhinweis, krampfstromverdächtige Abläufe fehlen.

EEG unter Lithium-Behandlung: mäßig ausgeprägte, unregelmäßige und verlangsamte Alpha-Aktivität um 7 - 10 Hz und 30 - 100 mV mit zahlreich unterlagernden langsameren Frequenzen aus dem Zwischenwellenbereich. Die Hirnstromtätigkeit wird beim Augenöffnen nur ungenügend blockiert. In Ruhe bereits einzelne, generalisierte, paroxysmale Gruppen mit großen und steilen Beta-Wellen temporal links- und occipital rechtsbetont. Bei HV deutliche Zunahme der generalisierten paroxysmalen Gruppen, wobei die langsamen Abläufe jeweils temporal links- und occipital rechtsbetont auftreten und den großen und steilen Delta-Wellen mehrfach sharp-wave-Abläufe vorgelagert sind. Hier läßt sich eine Betonung temporal links nachweisen.

Fall Nr. 2:

K.L., 33 J.: Mäßig ausgeprägte, insgesamt leicht unregelmäßige Hirnstromtätigkeit im Alpha-Bereich um 9 - 11 Hz und 40 - 80 mV mit vereinzelt überlagernden Beta-Wellen, insbesondere über den vorderen und mittleren Hirnregionen, kein Herdbefund, krampfstromverdächtige Abläufe fehlen.

EEG unter Lithium-Behandlung: Unregelmäßige Hirnstromtätigkeit im verlangsamten Alpha-Bereich um 7 - 9 Hz und 30 - 80 mV mit intermittierend auftretenden langsameren Frequenzen an der Grenze zum Zwischenwellenbereich und zahlreich auch unterlagernden Zwischenwellen, wobei eine eindeutige Lateralisierungstendenz nach links besteht. Vereinzelt teils auch überlagernde steilere Abläufe, auch hier läßt sich eine Linksbetonung beobachten.

Fall Nr. 3:

S. C., 30 J.: Gut ausgeprägte Hirnstromtätigkeit im Alpha-Bereich um 8 - 11 Hz und 40 - 120 mV, die über den hinteren Hirnabschnitten auch mäßig gut moduliert ist. Über den vorderen Hirnbereichen vereinzelt überlagernde Beta-Wellen. Unter HV geringfügige Spannungsaktivierung, keinerlei Herdhinweise, krampfstromverdächtige Abläufe fehlen.

EEG unter Lithium-Behandlung: Unregelmäßige Hirnstromtätigkeit im vorwiegend verlangsamten Alpha-Bereich um 7 - 10 Hz und 20 - 100 mV mit vereinzelt überlagernden Beta-Wellen, insbesondere über den bitemporalen Hirnabschnitten. Über

den frontalen Bereichen und auch bitemporal eingestreute Zwischenwellen, hier läßt sich eine leichte Linksbetonung nachweisen. Temporal links auch vereinzelte steilere Abläufe.

Fall Nr. 4:

G.M., 43 J.: Gut ausgeprägte Hirnstromtätigkeit im Alpha-Bereich um 8 - 12 Hz und 40 - 100 mV mit vereinzelt überlagernden Beta-Wellen, insbesondere über den vorderen Hirnbereichen. Die Hirnstromtätigkeit ist über den hinteren Hirnabschnitten gut moduliert. Positiver Blockierungseffekt beim Augenöffnen, nach Augenschluß kurz anhaltende Spannungsaktivierung.

EEG unter Lithium-Behandlung: Unregelmäßige und nur

mäßig ausgeprägte Hirnstromtätigkeit im langsamen Alpha-Bereich um 7 - 9 Hz mit vermehrt eingestreuten Zwischenwellen, insbesondere über den vorderen und bitemporalen Hirnbereichen in wechselnder Seitenbetonung, insgesamt läßt sich jedoch links das vermehrte Auftreten von Zwischen-Wellen registrieren.

Fall Nr. 5:

L.P., 47 J.: Mäßig ausgeprägte Hirnstromtätigkeit im flachen raschen Alpha-Bereich um 9 - 12 Hz und 20 - 40 mV, die über den occipitalen Hirnabschnitten auch mäßig gut moduliert ist. Vereinzelt Beta-Wellen über den bitemporalen Bereich, kein Herdhinweis, krampfstromverdächtige Abläufe fehlen.

EEG unter Lithium-Behandlung: Leicht allgemein dysrhythmisches Hirnstrombild im unregelmäßigen langsamen Alpha-Bereich um 7 - 9 Hz und 30 - 90 mV, die beim Augenöffnen nur ungenügend blockiert wird. Unregelmäßigkeiten in wechselnder Seitenbetonung in Form von vermehrt auftretenden Zwischen-Wellen, insbesondere bei Hyperventilation. Unter HV occipital linksbetont auch kurze paroxysmale Gruppen mit steilen Zwischen-Wellen und vereinzelt, spike- and wave-ähnlichen Komplexen.

Fall Nr. 6:

S.A., 38 J.: Gut ausgeprägte, mäßig gut ausgeprägte Hirnstromtätigkeit im niedergespannten Alpha-Bereich um 8 - 11 Hz und 20 - 50 mV, die beim Augenöffnen ausreichend gut moduliert ist. Mäßig gut ausgeprägter Blockierungseffekt beim Augenöffnen, nach Augenschluß kurz anhaltende Spannungsaktivierung. Keine Seitendifferenzen, krampfstromverdächtige Abläufe fehlen.

EEG unter Lithium-Behandlung: Unregelmäßige und vorwiegend verlangsamte Alpha-Aktivität um 7 - 9 Hz und 20 - 60 mV mit intermittierend auftretenden Zwischen-Wellen, die eine Lateralisierungstendenz nach links aufweisen. Vereinzelt auch steilere Abläufe insbesondere über den frontalen und temporalen Ableitungen mit leichter Betonung über der linken Hirnhälfte.

Fall Nr. 7:

R.S., 46 J.: Gut ausgeprägte, insgesamt jedoch leicht unregelmäßige Hirnstromtätigkeit im vorwiegenden Alpha-Bereich um 9 - 12 Hz und 40 - 80 mV mit vereinzelt überlagernden Beta-Wellen, insbesondere über den vorderen und mittleren Hirnregionen. Über den hinteren Hirnabschnitten ist die Hirnstromtätigkeit auch mäßig gut moduliert. Positiver Blockierungseffekt beim Augenöffnen, unter Hyperventilation im wesentlichen keine Befundänderung, keinerlei Herdhinweise, krampfstromverdächtige Abläufe fehlen.

EEG unter Lithium-Behandlung: Mäßig ausgeprägte, unregelmäßige, verlangsamte Alpha-Aktivität um 7,5 - 9 Hz mit häufigem Übergang in Zwischen-Wellen. Stark vermehrt kleine unregelmäßige Beta-Wellen über den vorderen Hirnregionen. Beim Augenöffnen ungenügender Blockierungseffekt. Unter HV leichte Zunahme der Unregelmäßigkeiten mit vereinzelter steileren Abläufen, insbesondere über dem temporalen Bereich links.

Fall Nr. 8:

R.B., 36 J.: Gut ausgeprägte Hirnstromtätigkeit im vorwiegenden Alpha-Bereich um 8 - 11 Hz und 40 - 80 mV, die über den hinteren Hirnabschnitten eine spindelförmige Anordnung aufweist. Bifrontal vereinzelt überlagernde Beta-Wellen. Über den temporalen Hirnabschnitten vereinzelte Unregelmäßigkeiten in Form von langsameren Alpha-Abläufen, krampfstromverdächtige Abläufe fehlen, kein Herdhinweis.

EEG unter Lithium-Behandlung: Nur mäßig ausgeprägte, unregelmäßige langsame Alpha-Aktivität um 7 - 9 Hz und 30 - 60 mV mit vereinzelt auftretenden Zwischen-Wellen sowie vereinzelt auch steileren Abläufen, insbesondere über den bitemporalen Hirnabschnitten. Eine ausgesprochene Lateralisierungstendenz konnte hier nicht nachgewiesen werden.

Fall Nr. 9:

E.S., 42 J.: Gut ausgeprägte Hirnstromtätigkeit im raschen Alpha-Bereich um 9 - 12 Hz und 40 - 80 mV, über den vorderen und mittleren Hirnregionen vereinzelt überlagernde Beta-Wellen. Über den mittleren und bitemporalen Hirnabschnitten bds. mit leichter Linksbetonung vereinzelte langsamere Alpha-Abläufe an der Grenze zum Zwischenwellenbereich. Generalisierte Ausbrüche fehlen, kein Herdnachweis. Positiver Blockierungseffekt beim Augenöffnen, nach Augenschluß kurz anhaltende Spannungsaktivierung.

EEG unter Lithium-Behandlung: Mäßig allgemein veränderte Hirnstromtätigkeit in Form einer Grundrhythmusverlangsamung (Alpha-Tätigkeit um 7 - 10 Hz und 25 - 80 mV) mit einzelner generalisierter paroxysmaler Gruppen mit großen und steilen Zwischen-Wellen, wobei sich occipital links eine leichte Betonung beobachten läßt. Bei HV deutliche Zunahme der generalisierten paroxysmalen Gruppen, vereinzelt auch sharp-wave-verdächtige Abläufe, insbesondere temporal bis occipital links.

Fall Nr. 10:

H.S., 49 J.: Nur mäßig gut ausgeprägte, leicht unregelmäßige und langsame Alpha-Aktivität um 7 - 10 Hz mit vereinzelt überlagernden Beta-Wellen, insbesondere über den vorderen und mittleren Hirnregionen. Kein Herdnachweis, unter HV im wesentlichen keine Befundänderung.

EEG unter Lithium-Behandlung: Mäßig ausgeprägte unregelmäßige Hirnstromtätigkeit im langsamen Alpha-Bereich um 7 - 9 Hz und 30 - 70 mV. Bei HV Aktivierung von vereinzelt paroxysmalen Gruppen, keine Lateralisierungstendenz. Mäßig gut ausgeprägter Blockierungseffekt beim Augenöffnen, bei Augenschluß kurz anhaltende Spannungsaktivierung.

Fall Nr. 11:

S.B., 52 J.: Mäßig ausgeprägte, insgesamt jedoch leicht unregelmäßige Hirnstromtätigkeit im langsamen Alpha-Bereich mit bifrontal vermehrt überlagernden Beta-Wellen. Über den temporalen Bereichen bds. ohne Lateralisierungstendenz vereinzelt unterlagernde, langsamere Frequenzen an der Grenze zum Zwischenwellenbereich. Nur mäßig gut ausgeprägter Blockierungseffekt beim Augenöffnen.

EEG unter Lithium-Behandlung: Mäßig gut ausgeprägte, insgesamt leicht unregelmäßige Hirnstromtätigkeit mit langsamer Alpha-Aktivität und zahlreich unterlagernden langsameren Frequenzen aus dem Zwischenwellenbereich, insbesondere über den mittleren und bitemporalen Hirnbereichen. Hypersynchrone Potentiale oder paroxysmale Gruppen konnten nicht nachgewiesen werden. Keinerlei Seitenhinweise.

Fall Nr. 12:

R.A., 47 J.: Gut ausgeprägter, etwas unregelmäßiger 9 - 10 Hz, Alpha-Rhythmus mit Amplituden kaum über 50 - 60 mV occipital bds. und mit physiologischen Amplitudenabfall nach frontal zu. Mäßig gut ausgeprägter Blockierungseffekt beim Augenöffnen. Über den vorderen und bitemporalen Hirnabschnitten eingestreute kleinere Beta-Wellen. Keinerlei Herdhinweise, krampfstromverdächtige Abläufe fehlen.

EEG unter Lithium-Behandlung: Mäßig ausgeprägte, insgesamt leicht unregelmäßige Hirnstromtätigkeit mit Verlangsamung der Grundaktivität und vorwiegenden 7 - 9 Hz-Wellen. Zahlreich überlagernde Beta-Wellen über den bifrontalen Hirnabschnitten, keinerlei Herdhinweise, generalisierte Ausbrüche fehlen.

Fall Nr. 13:

K.S., 29 J.: Gut ausgeprägte und über sämtlichen Hirnbereichen auch gut modulierte Hirnstromtätigkeit im vorwiegenden Alpha-Bereich um 9 - 11 Hz und 40 - 80 mV mit vereinzelt überlagernden Beta-Wellen über den vorderen Hirnabschnitten. Keinerlei Herdhinweise, krampfstromverdächtige

Abläufe fehlen.

EEG unter Lithium-Behandlung: Mäßig ausgeprägte, insgesamt leicht unregelmäßige verlangsamte Alpha-Aktivität um 7 - 10 Hz mit zahlreich unterlagernden Zwischenwellen, insbesondere über den mittleren Hirnregionen. Hier läßt sich eine leichte Betonung über dem parietotemporalen Bereich links nachweisen. Unter HV vereinzelte generalisierte paroxysmale Gruppen.

Fall Nr. 14:

H.S., 48 J.: Leicht unregelmäßige Hirnstromtätigkeit im verlangsamten Alpha-Bereich um 7 - 10 Hz und 30 - 100 mV, die beim Augenöffnen nur ungenügend blockiert wird. Vereinzelt überlagernde Beta-Wellen, insbesondere über den vorderen und bitemporalen Hirnabschnitten, generalisierte Ausbrüche fehlen, kein Herdhinweis.

EEG unter Lithium-Behandlung: Mäßig ausgeprägte, leicht unregelmäßige, verlangsamte Grundaktivität im Alpha-Bereich um 7 - 9 Hz und 20 - 100 mV mit temporal links vereinzelt auftretenden Zwischenwellen. Generalisierte Ausbrüche fehlen.

Fall Nr. 15:

G.S., 54 J.: Gut ausgeprägte, leicht unregelmäßige und überwiegend langsame Alpha-Aktivität um 7 - 10 Hz und 50 - 80 mV, die beim Augenöffnen ausreichend gut blockiert wird. Über den mittleren und vorderen Hirnabschnitten vermehrt auftretende, meist spindelförmig angeordnete Beta-Wellen, keinerlei Seitendifferenzen. Unter HV geringfügige Aktivierung der langsamen Alpha-Grundaktivität.

EEG unter Lithium-Behandlung: Leicht unregelmäßige Hirnstromtätigkeit im langsamen Alpha-Bereich um 7 - 9 Hz und 50 - 80 mV, über sämtlichen Hirnabschnitten, insbesondere jedoch über den vorderen und mittleren Hirnregionen sowie bitemporal vereinzelt überlagernde Beta-Wellen. Unter HV jetzt Auftreten von Zwischenwellen, insbesondere über den bitemporalen Bereichen sowie leichter Betonung über dem occipitalen Abschnitt rechts.

Fall Nr. 16:

G.O., 20 J.: Mäßig ausgeprägte, insgesamt leicht unregelmäßige Hirnstromtätigkeit im Alpha-Bereich mit vereinzelt überlagernden Beta-Wellen, vorwiegend über den vorderen und mittleren Hirnregionen. Unter Hyperventilation Zunahme der Beta-Wellentätigkeit.

EEG unter Lithium-Behandlung: Mäßig ausgeprägte, insgesamt jedoch leicht unregelmäßige Hirnstromtätigkeit um 9 - 12 Hz und 20 - 60 mV mit zahlreich überlagernden Beta-Wellen, insbesondere über den vorderen und mittleren Hirnregionen. Nach Augenschluß kurz anhaltende Spannungsaktivierung. Unter Hyperventilation generalisierte, paroxysmale Gruppen

von steileren spike- and wave-ähnlichen Komplexen, insbesondere über den bitemporalen Hirnabschnitten. Hier läßt sich jedoch eine Betonung links temporal erkennen.

Fall Nr. 17:

S.B., 54 J.: Unregelmäßiger Grundrhythmus, 9 - 10 Hz und 40 - 80 mV, kein Herdbefund, krampfstromverdächtige Abläufe fehlen.

EEG unter Lithium-Behandlung: Mäßig ausgeprägte unregelmäßige und langsame Alpha-Aktivität mit häufigem Übergang in Zwischenwellen. Über den vorderen Hirnregionen kleine, unregelmäßige Beta-Wellen, die z.T. spindelförmig angeordnet sind. Unregelmäßigkeiten in wechselnder Seite und Betonung. Beim Augenöffnen ungenügender Blockierungseffekt. Bei der Hyperventilation leichte Zunahme der Unregelmäßigkeiten.

Fall Nr. 18:

E.L., 63 J.: Gut ausgeprägte, etwas unregelmäßige Alpha-Aktivität um 9 - 11 Hz und 50 - 90 mV, positiver Lid-schlußeffekt, während der Hyperventilation keine wesentliche Änderung.

EEG unter Lithium-Behandlung: Gut ausgeprägte, unregelmäßige und überwiegend langsame Alpha-Aktivität um 7,5 - 10 Hz und 50 - 80 mV, die beim Augenöffnen ausreichend blockiert wird. Über den mittleren und vorderen Hirnabschnitten betont vermehrt kleine, unregelmäßige Beta-Wellen. Bei HV leichte Aktivierung der langsamen Alpha-Grundaktivität mit leichter Zunahme der Zwischenwellen, wobei eine leichte occipitale Betonung zu beobachten ist.

Literaturverzeichnis

1. Adreani G., Caselli G.E., Martelli G.: Rilievi clinici ed elettroencefalografici durante il trattamento con sali di litio in malati psichiatrici. Giorn. Psichiatr. 86: 273 - 328 (1958).
2. Baastrup P.Ch.: The use of lithium in manic-depressive psychosis. Comprehens. Psychiat. 5: 396 - 408 (1964).
3. Baastrup P.Ch.; Schou M.: Lithium as a prophylactic agent. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. Arch.Gen. Psychiat. 16: 162 - 172 (1967).
4. Baldessarini R.G., Stephens J.H.: Lithium carbonate for affective disorders, Arch.Gen. Psychiat. 22: 72 - 77 (1970).
5. Barrat E.S., Rusell G., Creson D.: Neurophysiological and behavioral correlates of lithium. Dis.Nerv. Syst. 31: 355 - 357 (1970).
6. Berzewski H.: Stand der Lithium-Therapie aus klinischer Sicht. Ärztl. Praxis 70: 3927 - 3030 (1973).
7. Brebbia D.R., Altschuler K.Z., Kline N.S.: Lithium and the elektroencephalogram during sleep. Dis.nerv. Syst. 30: 541 - 546 (1969).
8. Cade J.F.J.: Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med.J.Austr. 36: 349 - 352 (1949).
9. Chernik D.A., Mendels J.: Longitudinal study of the effects of lithium carbonate on the sleep of hospitalized depressed patients. Biol.Psychiatr. 9: 117 - 123 (1974).
10. Chernik D.A., Cochran, Mendels J.: Effects of lithium carbonate on sleep. J. Psychiatr. Res. 10: 133 - 146 (1974).
11. Christian W.: Klinische Elektroencephalographie. Lehrbuch und Atlas. Thieme, Stuttgart (1968).
12. Cohen W.J., Cohen N.H.: Combined lithium and haloperidol therapy: a dangerous combination producing irreversible brain damage. Ex.Med. 296:42 (1968).

13. Consbruch U., Koufen H.: Zur Pharmakinetik von Lithiumsalzen bei akuten Belastungsversuchen Gesunder. *Pharmakopsych.* 5: 3 - 11 (1972).
14. Corcoran A., Taylor C., Page I.H.: Lithium poisoning from the use of salt substitutes. *J. Ammer. med.Ass.* 139: 685 - 688 (1949).
15. Daumézon G., Guibert M., Chanoit P.: Un cas d'intoxication grave par le lithium. *Ann.méd.-psychol.* 113: 673 - 679 (1955).
16. Darcourt G.: Utilisation du carbonate de lithium en thérapeutique psychiatrique. A propos de 85 observations. *Psychopharmacologie* 0: 26 - 42 (1973).
17. Delgado M.R., DeFeudis F.V.: Effects of lithium injections into the amygdala and hippocampus of awake monkeys. *Exp.Neurol.* 25: 255 - 267 (1969).
18. Demers R., Lubesh R., Prichard J.: Convulsion during lithium therapy, *Lancet* 2: 315 - 316 (1970).
19. Erwin C.V., Gerber C.J. Morrison S.D., James J.F.: Lithium carbonate and Convulsive Disorders. *Arch.Gen.Psych.* 28: 646 - 648 (1973).
20. Fink M.: Electroencephalography in human psychopharmacology 1951 - 1962. *Elektroenceph. clin. Neurophysiol. suppl.* 23 (1964).
21. Gaid R., Sarand B.M.: Treatment of acute lithium intoxication. *Lancet* I: 197 - 198 (1970).
22. Gartside I.B., Lippold O.C.J., Meldrum B.S.: The evoked cortical somatosensory response in normal man and its modification by oral lithium carbonate. *Electroenceph.clin. Neurophysiol.* 20: 382 - 390 (1966).
23. Gerdes H., Littmann K.P., Joseph K., Mahlstedt J.: Die Behandlung der Thyreotoxikose mit Lithium, *Dtsch.med.Wschr.* 98: 1551 - 1554 (1973).
24. Glesinger B.: Evaluation of lithium in treatment of psychotic excitement, *Med.J.Aust.* 1: 277 - 283 (1954).
25. Gottschalk J., Sack G.: EEG-Untersuchungen unter Lithiumbehandlung, *Psychiat.Neurol.med. Psychol.* 25: 297 - 300 (1973).
26. Grüss U., Gottschalk H., Sack G.: Pro y contra de las terapéuticas prolongadas en la profilaxis de las psicosis endógenas. Frecuencia de los efectos

secundarios de las sales de litio bajo especial consideracion de las alteraciones electroencefalograficas Folia clinica intern. 11: 765 - 775 (1974).

27. Hartigan G.P. The use of lithium salts in affective disorders. Brit.J.Psychiat. 109: 810 - 814 (1963).
28. Helmchen H., Kanowski S.: EEG-Veränderungen unter Lithium-Therapie. Nervenarzt 42: 144 - 148 (1971).
29. Helmchen H., Kanowski S.: Ergebnisse elektroencephalographischer Untersuchungen zur Lithiumwirkung. Int. Pharmacopsychiat 5: 149 - 161 (1970).
30. Henninger G.R.: Lithium effects on cerebral cortical function in manic depressive patients. Elektroenceph. clin. Neurophysiol. 27: 670 (1969).
31. Johnson G.: Lithium and the EEG: an analysis of behavioral, biochemical and electrographic changes. Elektroenceph. clin. Neurophysiol. 27: 656 - 657 (1969).
32. Johnson G., Maccario M., Gerson S., Korein G.: The effects of lithium on elektroencephalogram, behavior and serum electrolytes. J.nerv.ment.Dis. 151: 273 - 289 (1970).
33. Jus A., Villeneuve A., Gantier J., Pires A., Cote J.M., Jus K., Villeneuve R., Perron D.: Some remarks on the influence of lithium carbonate on patients with temporal epilepsy. Int.J. Clin. Pharmacol. 7: 67 - 74 (1973).
34. Koufen H., Consbruch U.: Die Lithium-Intoxikation. Nervenarzt 43: 145 - 152 (1972).
35. Lauter H.: Lithiumbehandlung manisch-depressiver Psychosen. Med.Klin. 64: 348 - 351 (1969).
36. Lauter H., Midelhoff H.D.: Zerebrale Anfälle bei der Lithiumtherapie. Nervenarzt 40: 549 - 551 (1969).
37. Lauter H.: Die Lithiumtherapie. Med.Welt 24: 90 - 94 (1973).
38. Leonhardt K.F.: Pharmakodynamische Aspekte der Lithium-Therapie. Dtsch. Med.Wochenschr. 99: 715 - 717 (1974).
39. Mayfield D., Brown R.G.: The clinical laboratory and elektroencephalographic effects of lithium. J.psychiat. Res. 4: 207 - 219 (1966).

40. Matussek N., Hessling D.: Vergleich von Lithium-Nebenwirkungen zwischen einem Kurzzeit- und einem Depotpräparat. *Nervenarzt* 42: 367 - 378 (1971).
41. Mendels J., Chernik D.A.: The effect of lithium carbonate on the sleep of depressed patients. *Int.Pharmacopsychiatry* 8: 184 - 192 (1973).
42. Michaelis R.: Passagere Frequenzzunahme und Rhythmisierung von manisch-depressiven Phasen unter Lithiumtherapie. *Nervenarzt* 43: 437 - 438 (1972).
43. Modestin J.: Zentralnervöse Dekompensation unter Lithium-Therapie. *Nervenarzt* 43: 486 - 488 (1972).
44. Noack C.H., Trautner E.M.: The lithium treatment of maniacal psychosis. *Med.J.Aust.* 38: 219 - 222 (1952).
45. Passouant P., Duc N., Maurel H.: L'électroencéphalographie en cours de traitement par le carbonate de lithium. *Montpell. med.* 96: 37 - 38 (1953).
46. Pfeiffer C.C., Singh M., Goldstein L.: Single dose-effect relationship of lithium on the electrical activity of the cerebral cortex and the heart. *J.clin.Pharm.* 9: 298 - 308 (1969).
47. Platman S.R., Fieve R.R.: The effect of lithium carbonate on the electroencephalogram of patients with affective disorders. *Brit.J.Psychiat.* 115: 1185 - 1188 (1969).
48. Roberts E.L.: A case of chronic mania treated with lithium citrate and terminating fatally. *Med.J.Aust.* 2: 261 - 262 (1950).
49. Saratikov A.S., Spiridonova Z.J., Alekseeva L.P.: Vliianie litia na EEG i sodержanie serotoninina w mozge. *Biull. Eksp. Biol.Med.* 78: 61 - 64 (1974).
50. Segal M.: Lithium and the monoamine neurotransmitters in the rat hippocampus. *Nature* 250: 71 - 73 (1974).
51. Schneider J., Thomalske G., Perrin J., Siffermann A.: Die Modifikation des EEG unter der Behandlung mit Psychopharmaka. Langzeituntersuchungen an Geisteskranken. *Nervenarzt* 34: 521 - 530 (1963).
52. Schou M.: Biology and pharmacology of the lithium ion. *Pharmacol. Rev.* 9: 17 - 58 (1957).
53. Schou M.: Lithium als Psychopharmakon. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 37: 349 - 383 (1969).

54. Schou M.: Die Lithiumprophylaxe bei manisch-depressiven Psychosen. *Nervenarzt* 42: 1 - 10 (1971).
55. Schwartz M., Shagass C.: Reticular modification of somatosensory cortical recovery function. *Elektroenceph. clin. Neurophysiol.* 15: 265 - 271 (1963).
56. Singer J., Rotenberg D.: Mechanismus of lithium action. *New. Engl. J.med.* 289: 254 - 260 (1973).
57. Small J.G., Small I.F., Perez H.C.: EEG, evoked potential and contingent variations with lithium in manic-depressive disease. *Biol. Psychiat.* 3: 47 - 58 (1971).
58. Small J.G., Milstein V., Perez H.C., Small J.F., Moore D.F.: EEG and neurophysiological studies of lithium in normal volunteers. *Biol. Psychiat.* 5: 65 - 76 (1972).
59. Steuber H.: Probleme der Lithium-Prophylaxe manisch-depressiver Erkrankungen. *Münch.Med.Wschr.* 40: 1720 - 1725 (1972).
60. Talbot J.H.: Use of lithium salts as a substitute for sodium chloride. *Arch.Intern.Med.* 85: 1 - 10 (1950).
61. Temple R., Bermann M., Robbins J.: The use of lithium in the treatment of thyrotoxicosis, *J.Clin.Invest* 51: 2746 - 2756 (1972).
62. Wharton R.N.: Grand Mal Seizures with lithium treatment, *Amer.J.Psychiat.* 125: 1446 - 1447 (1969).

An dieser Stelle sei mir gestattet,
Herrn Prof. Dr. med. F. W. Bronisch
für die freundliche Überlassung des Themas
dieser Arbeit zu danken.

Lebenslauf

Ich wurde am 07.11.1930 als Sohn des damaligen Kaufmanns Robert Starostzik und seiner Ehefrau Agnes geb. Dreja in Groß-Strehlitz geboren. Von 1937 bis 1941 besuchte ich die Volksschule und anschließend bis Kriegsende das Staatliche Friedrich-Wilhelm Gymnasium in Gleiwitz. Die Reifeprüfung legte ich 1949 nach Besuch des polnischen Staatlichen Gymnasiums ab. Die Zulassung zum Studium der Medizin wurde mir im Oktober 1949 von der Schlesischen Medizinischen Akademie gewährt. Das Staatsexamen bestand ich am 04.11.1954. Im Anschluß an das Studium war ich bis 1958 als Assistenzarzt und bis 1966 als Oberarzt an der inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Gleiwitz tätig. Von 1966 bis 1969 verweilte ich im polnischen Gewahrsam wegen literarischer Tätigkeit, die als staatsfeindliche Tätigkeit erachtet wurde. Danach leitete ich als Chefarzt die interne Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Bielschowitz. Wegen meiner Ausreisebemühungen in die Bundesrepublik wurde ich im Oktober 1971 aus der Arbeit entlassen und durfte bis zur Ausreise meinen Beruf nicht ausüben, /20.07.1972/. Im Dezember 1972 erhielt ich eine Anstellung am Kreiskrankenhaus Kösching, an der ich zur Zeit als Oberarzt tätig bin. Nach Ableistung der vorgeschriebenen Weiterbildung wurde ich am 20.03.1974 von der Bayerischen Landeärztekammer als Internist anerkannt. Die polnische Facharztanerkennung erhielt ich bereits im Jahre 1964.

Erlangen, im März 1977

Karl-Heinz Starostzik

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197